

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：進修)

美國研習功能性磁振造影 BOLD 訊號之休息態律動心得報告

服務機關：台北榮民總醫院

出國人 職 稱：教研部主治醫師

姓 名：葉 子 成

出國地區：美 國

出國期間：92 年 7 月 2 日至 92 年 7 月 30 日

報告日期：92 年 9 月 22 日

J3/c09201953

公 務 出 國 報 告 提 要

頁數: 30 含附件: 否

報告名稱:

功能性磁共振造影的BOLD訊號之休息態律動之協同研究

主辦機關:

行政院輔導會臺北榮民總醫院

聯絡人/電話:

/28757115

出國人員:

葉子成 行政院輔導會臺北榮民總醫院 教研部 主治醫師

出國類別: 進修 研究

出國地區: 美國

出國期間: 民國 92 年 04 月 01 日 -民國 92 年 09 月 15 日

報告日期: 民國 92 年 10 月 15 日

分類號/目: J3/醫療 J3/醫療

關鍵詞: 功能性磁共振造影的BOLD訊號之休息態律動之協同研究

內容摘要: 針對功能性磁共振造影的訊號，其中混合了被測物的各部分訊號、呼吸心跳的生理雜訊、位移假影、影像雜訊等等，而目前分析的方法大致是以合成概念(synthesis concept)進行資訊探採(data mining)，而研究模式可分為(一)假設驅動(hypothesis driven)及(二)資訊數據驅動(information/data driven)的分析方法。前者包括變異數分析(analysis of variance, ANOVA)、相關分析(correlation analysis)等，而後者包括主要成份分析(principle component analysis)、獨立成份分析(independent component analysis)等。與傳統神經及認知科學的搭配，將使我們能更有效率地發現新的現象，以期更有效地進展理論架構，亦可由化約論(reductionism)的觀點探討腦內子系統的運作及子系統間的交互影響。而美國加州La Jolla的沙克生物研究所(Salk Institute)及加州聖地牙哥分校的計量神經科學Swartz中心，正是獨立成份分析的研發重鎮，藉由使用其中心發展的獨立成份分析程序，我們企圖以獨立成份分析方法探索腦內時間及空間的訊息，並在沒有任何「假設」的前題或成見下，我們發現正常人的腦像是一場正在進行的音樂演奏會，我們可以聆聽到「腦內重奏曲」(腦部反應的不同步性)、「腦內變奏曲」(腦部反應的時間特異性)、「腦內交響樂」(腦部反應的簡單複雜性)及「腦內獨奏」(腦部反應的獨特性)，同時也偵測到「腦內鍵盤」(腦部反應的空間特異性)正在彈奏著有「腦內休止符」(腦部反應的休息態)及「腦內雜音」(腦部反應的噪音)的曲譜。由本院及Swartz中心雙方合作之初步結果，證實獨立成份分析的確可以應用於功能性磁共振造影的數據分析及訊號處理，未來將測驗其使用於臨床功能性磁共振造影的應用，希望能造福需要功能性磁共振造影檢查的病患。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

摘要

針對功能性磁共振造影的訊號，其中混合了被測物的各部分訊號、呼吸心跳的生理雜訊、位移假影、影像雜訊等等，而目前分析的方法大致是以合成概念 (synthesis concept) 進行資訊探採 (data mining)，而研究模式可分為 (一) 假設驅動 (hypothesis driven) 及 (二) 資訊數據驅動 (information/data driven) 的分析方法。前者包括變異數分析 (analysis of variance, ANOVA)、相關分析 (correlation analysis) 等，而後者包括主要成份分析 (principle component analysis)、獨立成份分析 (independent component analysis) 等。與傳統神經及認知科學的搭配，將使我們能更有效率地發現新的現象，以期更有效地進展理論架構，亦可由化約論 (reductionism) 的觀點探討腦內子系統的運作及子系統間的交互影響。而美國加州 La Jolla 的沙克生物研究所 (Salk Institute) 及加州聖地牙哥分校的計量神經科學 Swartz 中心，正是獨立成份分析的研發重鎮，藉由使用其中心發展的獨立成份分析程序，我們企圖以獨立成份分析方法探索腦內時間及空間的訊息，並在沒有任何「假設」的前題或成見下，我們發現正常人的腦像是一場正在進行的音樂演奏會，我們可以聆聽到「腦內重奏曲」(腦部反應的不同步性)、「腦內變奏曲」(腦部反應的時間特異性)、「腦內交響樂」(腦部反應的簡單複雜性) 及「腦內獨奏」(腦部反應的獨特性)，同時也偵測到「腦內鍵盤」(腦部反應的空間特異性) 正在彈奏著有「腦內休止符」(腦部反應的休息態) 及「腦內雜音」(腦部反應的噪音) 的曲譜。

由本院及 Swartz 中心雙方合作之初步結果，證實獨立成份分析的確可以應用於功能性磁振造影的數據分析及訊號處理，未來將測驗其使用於臨床功能性磁振造影的應用，希望能造福需要功能性磁振造影檢查的病患。

目錄	頁數
緣起	2
功能性磁振造影及其訊號剖析	3
壹、腦內重奏曲---腦部反應的不同步性	5
(一)受試者及功能性磁振造影	5
(二)功能性磁振造影之影像分析	6
(三)結果	7
貳、腦內變奏曲---腦部反應的時間特異性	9
(一)功能性磁振造影之影像分析	9
(二)結果	9
參、腦內交響樂---腦部反應的簡單複雜性	12
(一)受試者及功能性磁振造影	13
(二)功能性磁振造影之影像分析	14
(三)結果	14
肆、腦內鍵盤---腦部反應的空間特異性	16
伍、腦內休止符---腦部反應的休息態	17
(一)受試者及功能性磁振造影	17
(二)功能性磁振造影之影像分析	18
(三)結果	19
陸、腦內雜音---腦部反應的噪音	21
(一)受試者及功能性磁振造影	21
(二)功能性磁振造影之影像分析	22
(三)結果	23
柒、腦內獨奏---腦部反應的獨特性	25
總結	26
感謝	27

緣起及過程

在 91 年秋得到院方推薦參加行政院人事行政局承辦的「九十二年度公務人員出國專題研究」，大概是因為需要接受語言中心的測驗，大家參與的興致不高，僥倖通過測驗後，於 92 年七月赴美國加州聖地牙哥分校的計量神經科學 Swartz 中心研習，原本研習可長達半年，但正值整合性腦功能研究小組的超高磁場 3T 磁振系統於八月需要安裝新系統，於是縮短行程為一個月，茲就這一個月的經歷及合作研究心得，綜合如下：

目的:功能性磁振造影及其訊號剖析

目前腦功能研究的主流是需要合併腦部時間及空間的訊息，而對於人腦如此的複雜系統，依據傳統的神經科學計算模式，是有所不足的，而在臨床腦功能研究檢查，如功能性磁振造影(functional magnetic resonance imaging, fMRI)，是針對特別的病患，依照其腦部疾病的位置，設計工作內容並以磁振造影方式檢測腦部在執行工作時的活動區域，其基本的機轉是在於神經元活動需要新陳代謝的生物能量支援，而新陳代謝是靠增加腦局部血液供應(腦血流及腦血量)以因應新陳代謝的需求，伴隨局部血液供應的增加，其局部血液含氧濃度亦增加，而功能性磁振造影就是因為局部血液含氧濃度及血液供應之變化所產生的訊號改變，換言之，功能性磁振造影是間接地觀察腦部的神經元活動。然而病患是在清醒狀態下方能配合檢查及執行工作，許多腦部活動是持續進行，腦部的諸多認知功能(如外在或內在的感官知覺、辨識、注意力、記憶等等)是一直存在及一再更新的，腦部活動的複雜度可見一斑；許多腦部活動是持續進行，而這些複雜的腦部活動與功能性磁振檢查所執行工作或許並不相關，而如何在如此混雜、間接的腦部訊號中去蕪存菁，是值得吾人進一步探討及學習的。

針對功能性磁振造影的訊號，其中混合了被測物的各部分訊號、呼吸心跳的生理雜訊、位移假影、影像雜訊等等，而目前分析的方法大致是以合成概念(synthesis concept)進行資訊探採(data mining)，而研究模式可分為(一) 假設驅動

(hypothesis driven)及(二)資訊數據驅動(information/data driven)的分析方法。前者包括變異數分析(analysis of variance, ANOVA)、相關分析(correlation analysis)等，而後者包括主要成份分析(principle component analysis)、獨立成份分析(independent component analysis)等。與傳統神經及認知科學的搭配，將使我們能更有效率地發現新的現象，以期更有效地進展理論架構，亦可由化約論(reductionism)的觀點探討腦內子系統的運作及子系統間的交互影響。而美國加州 La Jolla 的沙克生物研究所(Salk Institute)及加州聖地牙哥分校的計量神經科學 Swartz 中心，正是獨立成份分析的研發重鎮，藉由解決一個眾所周知的「雞尾酒會」問題，如何在一個吵鬧的雞尾酒會中，由不同位置麥克風的錄音中找到某人的聲音及其所在位置。同樣的，我們的腦也像一個「交響樂會」，不同的腦區會在不同時間或相同時間進行協同或獨立的活動，而這些活動可以藉功能性磁振造影(就像交響樂會的中麥克風)觀測，而我們企圖以獨立成份分析方法探索腦內時間及空間的訊息。

在沒有任何「假設」的前題下，由特別的功能性磁振造影設計、資訊數據驅動的獨立成份分析及配合部分傳統假設驅動的相關分析之結果，可以作以下之推論：

壹、腦內重奏曲---腦部反應的不同步性

在眾多腦部功能系統中，視覺系統是較清楚且較容易在功能性磁振造影研究的子系統，藉由全視野的短暫光線刺激(500 毫秒)形成了短暫而明確的腦部擾動，為了達到較高時間解析度的影像實驗，僅獲取枕葉(occipital lobe)的磁振造影(在 500 毫秒內獲得五個切面)，出人意料的是在枕葉區域內發現時序上不同的功能性磁振造影反應，由於功能性磁振造影是間接地由腦局部血液供應變化觀察腦部活動，相較於刺激產生的時序而言，而此血液供應反應常有數秒鐘(4~6 秒)的反應延遲，雖然諸多學者多持保守態度，認為功能性磁振造影是無法分辨在血液供應反應時間內的許多神經反應，但在上述的人腦實驗卻顯示不同的枕葉區域在不同時序上有神經活動。意味著人腦對外光線刺激有像室內樂的重奏曲一般，有其前後順序的演奏；但詳究其可能的機制，最直接的原因是不同的人腦區域因為訊息傳遞的路徑，而有不同時序的反應，而其他的原因可能包括血液供應反應在人腦的各別區域有不一致性。

研究內容及結果:

(一)受試者及功能性磁振造影:

無神經疾病或其他系統疾病的四位正常受試者，在解釋檢查內容及台北榮民總醫院人體試驗的內容後，得到受試者的書面同意，於篩檢所有磁振造影禁忌後，受試者可進入磁振造影室，躺臥於磁振造影檢查床上，予以具反射鏡的眼鏡(以鏡

片矯正其視力)及適當的頭部固定(以軟塑膠的真空墊支持頭部),所有實驗是使用 Bruker 3T MEDSPEC S300 磁振造影儀,配有 bird-cage 之頭部電磁波線圈,及主動遮蔽的全身型梯度磁場系統,而標準的功能性磁振造影是以快速的平面迴訊波序(echo-planar image, EPI)為之,其影像參數[matrix = 64x64, slice thickness/gap = 5/1 mm, slice number = 5, flip angle = 90°, echo time (TE) = 50 msec, repetition time (TR) = 0.5 second, repetition number (NR) = 600, number of dummy scan = 10] 是依實驗的時間及空間解析度而設計,藉由全視野的短暫光線刺激(500 毫秒)經由反射鏡投射至受試者之眼睛,光線刺激是由全視野的黑白西洋棋盤格組成,並以 8Hz 的變換頻率呈現,每 30 秒鐘會出現一次光線刺激,總光線刺激次數為 10 次,而在全部視覺實驗中,受試者都可看到一紅色十字作為眼睛凝視目標,以減少眼動造成的影像雜訊,為了達到較高時間解析度的影像實驗,藉由標定的影像僅獲取枕葉(occipital lobe)的磁振造影(在 500 毫秒內獲得五個切面);同時在進行實驗當時,磁振造影影像的數據是藉網路(100 MB 乙態網路)送到另一部工作站 (Octane R10000, RAM=256MB, using IRIX.6.3)進行線上的影像重組及處理以評估實驗當時的影像品質及頭部位移假影,若有較大的頭部位移(三軸平移超過 1 毫米及三軸旋轉超過 0.5 度)時,會要求重複執行另一次實驗。

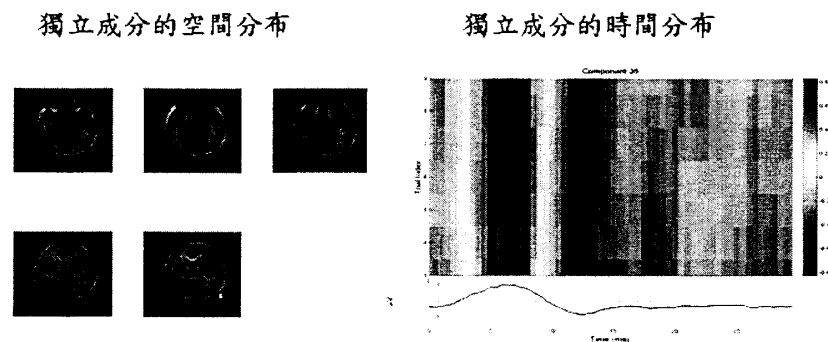
(二)功能性磁振造影之影像分析:

在進行磁振造影訊號的時間常規化後,針對腦內的區域執行空間的獨立成份分析 (程式庫是 MATLAB, Mathworks Inc, Sherborn MA, USA),由已知的光線刺激

時序在 100 個空間的獨立成份中尋找與光線刺激相關的成份，並以該成份之空間分布為活動區域(region of activation, ROA)，獲得 ROA 之平均時序訊號，並以此平均時序訊號作為標準函數，以傳統的相關分析在常規化人腦(normalized human brain)獲得該成份空間分布的坐座標位置，以了解其坐落的腦區為何。

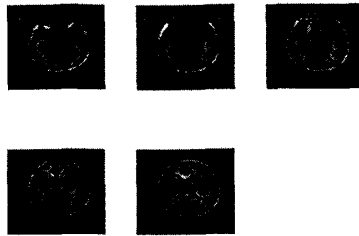
(三)結果:

在枕葉區域的視覺皮質區內，發現時序上不同的功能性磁振造影反應，約在 3~9 秒及 6~13 秒會出現早期及晚期的視覺區活動。早期視覺活動坐落在視覺相關皮質區及視覺放射(optical radiation)的白質上，而晚期視覺活動主要坐落在基本視覺皮質區。圖一是一位受試者在短暫視覺刺激後的早期及晚期的視覺區活動，其空間及時間分布顯示明顯的不同成分。

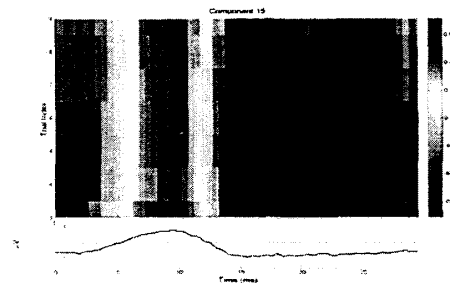


較早出現(3~9秒)的視覺活動

獨立成分的空間分布



獨立成分的時間分布



較晚出現(4~13秒)的視覺活動

圖一:一位受試者在短暫視覺刺激後的早期及晚期的視覺區活動，其空間及時間分布顯示明顯的不同成分。左側的空間分布是將活動區域(region of activation)以紅色標示在高解析度的腦部磁振影像上，右側的時間分布是將活動區域的時序訊號以視覺刺激的時序作做分隔，共為 10 次反應的堆疊，而其平均的時序訊號顯示在底部的曲線。

貳、腦內變奏曲---腦部反應的時間特異性

由人腦對於全視野的短暫光線刺激(500 毫秒)產生的功能性磁振造影反應，此磁振造影訊號波動是基於血液含氧濃度、腦血流及腦血量的綜合反應，而我們可以進一步分解此視覺刺激的反應曲線，主要有明顯的正向及負向反應部份，由相關分析可以確認正向及負向反應其個別的腦部空間分布，正向反應部份是由於協同的血液含氧濃度、腦血流及腦血量改變造成，而負向反應部份是由於腦血流及腦血量不一致的改變造成，基於腦血流及腦血量控制機轉的生理位置，正向及負向反應其個別的腦部空間分布顯示負向反應可以提供較精確的腦部視覺反應之空間分布。就像同一樂曲(視覺光線刺激)，可有不同的演奏方式(正向及負向反應)，表達不同的曲意(視覺腦部反應)。

研究內容及結果:

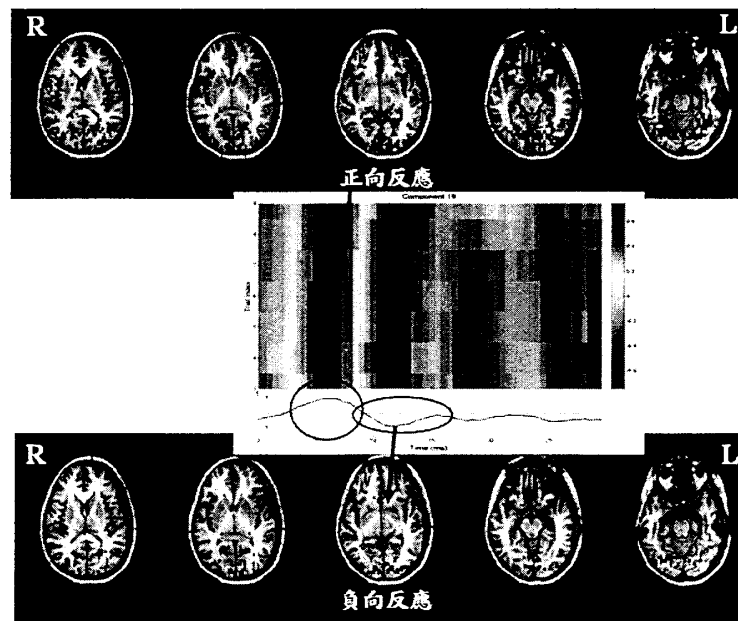
(一)功能性磁振造影之影像分析:

依據由(壹)所獲得之視覺區活動，其平均的時序訊號曲線常顯示其有正向及負向反應部份(圖二中央部分)，依實際平均曲線之正向及負向反應部份，我們可以分別設計只有正向及負向的反應函數，以傳統的相關分析及相同的統計學標準(相關係數 ≥ 0.4)。

(二) 結果:

以某一位受試者在短暫視覺刺激後的視覺區活動為例，其時間分布顯示明顯的正

向及負向不同成分，其個別的相關分析顯示不同的空間分布如圖二，在正向反應中可以在兩邊側腦溝(lateral fissure)偵測到活動，由於該區域遠離正常的視覺區，而且側腦溝內埋藏腦部重要的中大腦動脈(middle cerebral arteries)，故而可以作下列臆測：(1)視覺區因為視覺刺激而活動，誘發血液含氧濃度、腦血流及腦血量的改變，而腦血流的控制是在小動脈(arteriole)，亦可間接影響更上游的大動脈；(2)視覺區是在枕葉，正常人是由後大腦動脈(posterior cerebral arteries)供應血流，而連中大腦動脈也參與反應，可見視覺區反應的巨大，可由後大腦動脈及中大腦動脈間的聯絡血管(如後聯絡動脈，posterior communicating arteries)將後大腦動脈的需求轉介到中大腦動脈。而在負向反應中可以減少這種誤導，但在相同統計標準下，其反應幅度的高低會決定其活動區域的大小。



圖二：視覺區的活動，可依其平均的時序訊號曲線之正向及負向反應部份，個別

分為正向反應區(上方的紅色區域)及負向反應區(下方的藍色區域)，兩者的顯示統計學標準為相關係數 ≥ 0.4 。

參、腦內交響樂---腦部反應的簡單複雜性

為了以化約論的觀點探討腦內子系統的交互作用，我們也做過一個「傻瓜實驗」，藉一個視覺及運動的雙重工作，探索腦內視覺及運動子系統的交互作用，這個「傻瓜實驗」是請受試者在看到螢幕上的白點出現時儘快以右手食指按一下反應鍵，而可由反應時間監視受試者是否專心於測試，在功能性磁振造影實驗時我們先藉功能性磁振造影檢查標定受試者的視覺及右食指的運動腦區，再將功能性磁振造影切面傾斜，使切面橫跨視覺及右食指的運動腦區，並只觀察這一個切面，使功能性磁振造影的時間解析度可縮短至 100 毫秒；而腦部在執行此工作時，除了視覺及左側負責右食指運動腦區外，尚有運動供應區(supplementary motor area)及兩側前額葉(prefrontal lobe)之運動前區(premotor area)有不同時序的反應，出人意料的是其他腦區顯示有極為不同的功能性磁振造影反應，此反應暗示腦部的子系統間複雜之交互作用、腦局部神經系統的控制複雜性或腦局部血液供應調節的複雜性。這可能是在我們做這個「傻瓜實驗」時，所意料不到的，而日常生活中許多工作及認知功能的複雜性可能比「傻瓜實驗」更是不可同日而語，值得我們在判讀功能性磁振造影檢查或研究結果時多所考量；好像以交響樂型式演奏一首簡單的兒歌(簡單的曲目，像個「傻瓜實驗」)，其交響樂的複雜性及各個樂器間的配合(腦內子系統的交互作用)並不因為是兒歌而減低。

研究內容及結果:

(一)受試者及功能性磁振造影:

無神經疾病或其他系統疾病的二位正常受試者，在解釋檢查內容及台北榮民總醫院人體試驗的內容後，得到受試者的書面同意，於篩檢所有磁振造影禁忌後，受試者可進入磁振造影室，躺臥於磁振造影檢查床上，予以具反射鏡的眼鏡(以鏡片矯正其視力)及適當的頭部固定(以軟塑膠的真空墊支持頭部)，所有實驗是使用 Bruker 3T MEDSPEC S300 磁振造影儀，配有 bird-cage 之頭部電磁波線圈，及主動遮蔽的全身型梯度磁場系統，而受試者接受兩種測驗，第一個是雙工作的測驗，包括全視野的黑白西洋棋盤格視覺刺激(8Hz 交替頻率)及當視覺刺激結束後右食指作約 1Hz 的按放運動，由於在這第一部分實驗是全腦(20 切面)的影像檢查，藉(壹)所述的線上的功能性磁振造影處理系統，可以初步地在 40~50 秒內標定視覺及右食指運動腦區，此部分的功能性磁振造影是以快速的平面迴訊波序(EPI)為之，其影像參數[matrix = 64x64, slice thickness/gap = 5/1 mm, slice number = 20, flip angle = 90°, echo time (TE) = 50 msec, repetition time (TR) = 2 seconds, repetition number (NR) = 80, number of dummy scan = 5]是可在約三分鐘(2 x 85 秒)內完成第一部分實驗，再加 50 秒即可獲得視覺及右食指運動腦區的位置；而第二部分測驗是藉由全視野的短暫白點光線刺激(200 毫秒)作為提示，白點出現時儘快以右手食指按一下反應鍵，而可由反應時間監視受試者是否專心於測試，而執行功能性磁振造影實驗時，將平面迴訊波序的切面傾斜，使切面橫跨視覺及右食指的運動腦區，並只觀察這一個切面，使功能性磁振造影的時間解析度可縮短

至 100 毫秒，每 20 秒鐘會出現一次光線刺激並做一次反應，總光線刺激次數為 20 次，而在全部視覺實驗中，受試者都可看到一紅色十字作為眼睛凝視目標，以減少眼動造成的影像雜訊；同時在進行實驗當時，磁振造影影像的數據是藉網路送到另一部工作站進行線上的影像重組及處理以評估實驗當時的影像品質及頭部位移假影，若有較大的頭部位移(三軸平移超過 1 毫米及三軸旋轉超過 0.5 度)時，會要求重複執行另一次實驗。

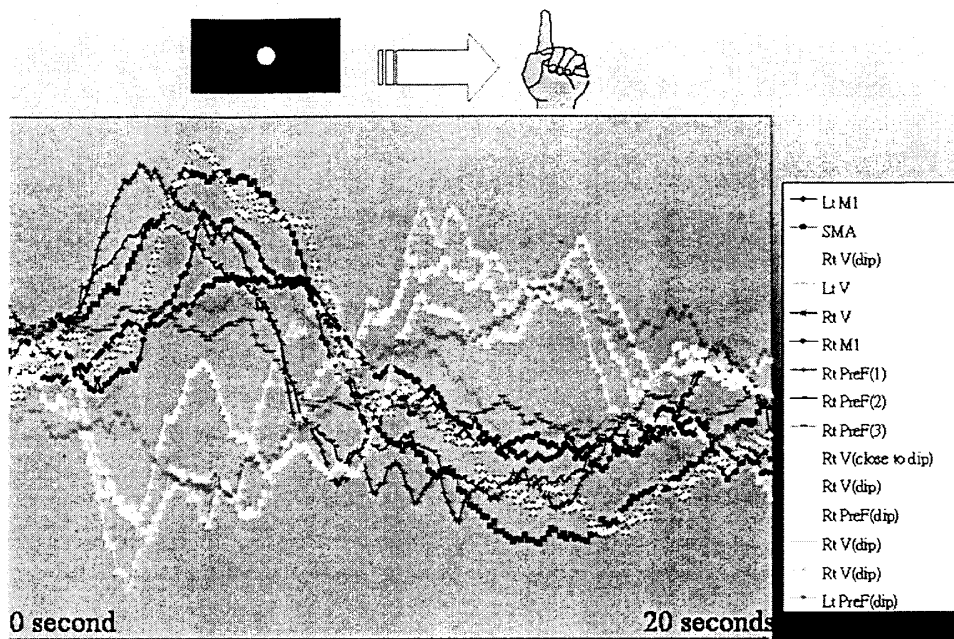
(二)功能性磁振造影之影像分析:

在進行磁振造影訊號的時間常規化後，針對腦內的區域執行空間的獨立成份分析，由已知的光線刺激時序在 100 個空間的獨立成份中尋找與光線刺激及右食指的運動相關的成份，並以該成份之空間分布為活動區域(region of activation, ROA)，獲得 ROA 之平均時序訊號，並以此平均時序訊號作為標準函數執行時間遞移(time shifting)傳統性相關分析，以局部最大相關區，並在常規化人腦獲得該區域空間分布的坐座標位置，以確定其坐落的腦區。並將各個腦區之時序訊號依執行工作的時序做平均，所獲得的平均時序訊號顯示在圖三。

(三)結果:

腦部在執行此工作時，除了視覺及左側負責右食指運動腦區外，尚有運動供應區(supplementary motor area)及兩側前額葉(prefrontal lobe)之運動前區(premotor area)有不同時序的反應，出人意料的是其他腦區顯示有極為不同的功能性磁振造影反應(如圖三之先反向且後正向之反應)，此反應暗示腦部的子系統間複雜之交

互作用、腦局部神經系統的控制複雜性或腦局部血液供應調節的複雜性。但值得注意的是平均時序訊號並不能代表每一次工作的腦部神經系統反應，所以在執行該實驗時的「學習」及「注意力」都有待評估。



圖三：腦內交響樂：「受試者在看到螢幕上的白點出現時儘快以右手食指按一下反應鍵」的「傻瓜實驗」，腦部複雜的神經系統可顯示在左側基本運動區(Lt M1)、運動供應區(SMA)、右側視覺區的先反後正之反應(Rt V dip)、左側視覺區(Lt V)、右側視覺區(Rt V)、右側基本運動區(Rt M1)、右側前額區(Rt PreF1、2、3)、右側視覺區(Rt V)、右側前額區的先反後正之反應(Rt PreF dip)及左側前額區的先反後正之反應(Lt PreF dip)。

肆、腦內鍵盤腦---部反應的空間特異性

諸多研究腦功能的學者多認為功能性磁振造影是觀察到神經元活動所引發的局部血液供應變化，所以只限於神經元所在的腦灰質才也會有反應，這有點像「老師說」的金科玉律。但在我們在短暫光線刺激(500 毫秒)的功能性磁振造影中，在較早出現的功能性磁振造影反應是主要坐落在視覺放射(optical radiation)的白質上(圖一)，顯示像電腦網路的腦部神經系統，除了電腦主機(就如神經元所在的灰質)外，網路聯繫(就如聯繫各個腦區的白質)也是等同重要，而白質的活動亦需新陳代謝的支持，並伴隨局部血液供給反應，也可由功能性磁振造影偵測。就像鋼琴上的黑白鍵(有如腦的灰質與白質)，在建構鋼琴曲譜(腦區的活動)時，都扮有重要的角色。

伍、腦內休止符---腦部反應的休息態

在使用獨立成份分析方法探索人腦功能性磁振造影的時間及空間訊息時，最讓人驚艷的，是人腦在所謂的「休息狀態」時，也有特別的時間及空間上的活動，吾人稱為「休息律動(resting rhythm)」，這呼應心理學上所討論的「意識狀態(consciousness state)」，也呼應生理學上「休息狀態」的腦部佔有全身的 17% 能量消耗及 11% 的心臟輸出量；而休息律動有特別的時間頻率分布，顯示這是一種靜態下的動態腦部活動；而休息律動的分布位置主要是在兩側的內側及外側前額葉及內側及外側頂葉，暗示空間感、注意力及工作記憶區域參與「意識狀態」及「休息律動」的運作。然而這只是限於在功能性磁振造影的觀察，雖然在執行某些認知工作(如語言)時，我們依然發現「休息律動」與「語言功能律動」並存於腦部的活動，但在執行運動或視覺等單純的工作下，這「休息律動」並不明顯或不存在，對於其實際的功能尚需釐清。而讓我們醒思的是，在樂譜上表示樂音休止的符號叫做“休止符”，只要看到休止符的所到之處，樂音保持靜默的狀態，這就是休止符的作用。但是在音樂進行當中的休止符通常是有著特殊意境的，音樂並沒有中斷。可謂是“此時無聲勝有聲”，正如「休息狀態」下的人腦，雖表面上平靜無事，但仍然是努力工作的。

研究內容及結果:

(一)受試者及功能性磁振造影:

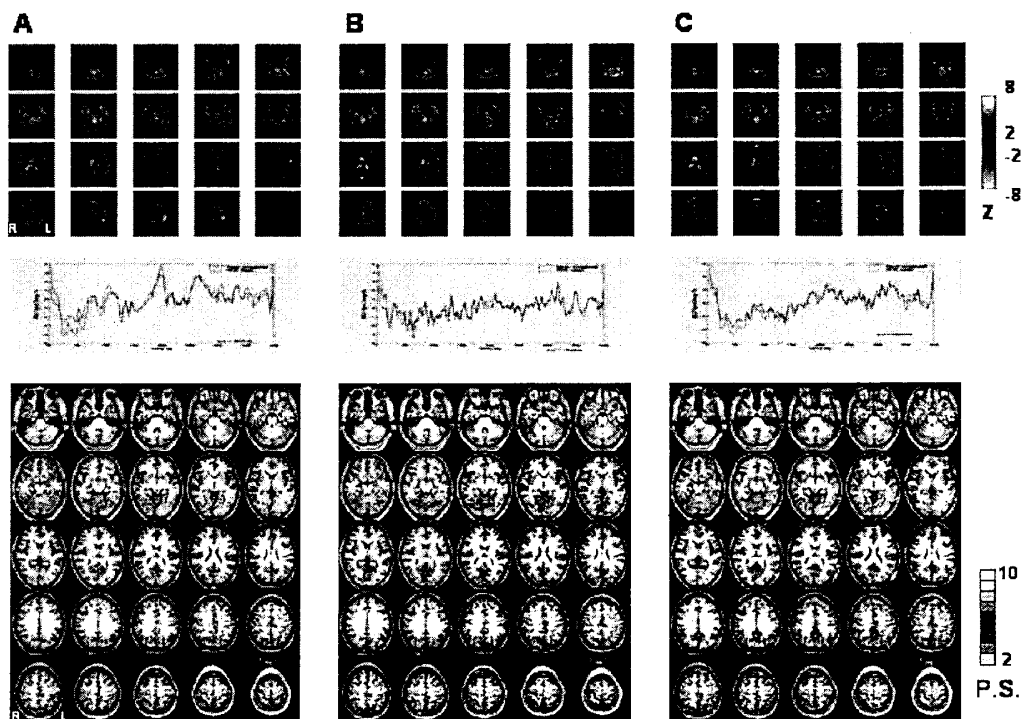
無神經疾病或其他系統疾病的十位正常受試者，在解釋檢查內容及台北榮民總醫院人體試驗的內容後，得到受試者的書面同意，於篩檢所有磁振造影禁忌後，受試者可進入磁振造影室，躺臥於磁振造影檢查床上，予以具反射鏡的眼鏡(以鏡片矯正其視力)及適當的頭部固定(以軟塑膠的真空墊支持頭部)，所有實驗是使用 Bruker 3T MEDSPEC S300 磁振造影儀，配有 bird-cage 之頭部電磁波線圈，及主動遮蔽的全身型梯度磁場系統，而標準的功能性磁振造影是以快速的平面迴訊波序(echo-planar image, EPI)為之，其影像參數[matrix = 64x64, slice thickness/gap = 5/1 mm, slice number = 20, flip angle = 90°, echo time (TE) = 50 msec, repetition time (TR) = 2 second, repetition number (NR) = 200, number of dummy scan = 5] 是依實驗的時間及空間解析度而設計，經由反射鏡將一黑色背景的紅色十字投射至受試者之眼睛，作為眼睛凝視目標，以減少眼動造成的影像雜訊，為了觀察受試者之休息狀態，請受試者勿做特定的工作(如回憶、計算、運動等)，同時受試者接受耳塞以減少實驗時的噪音干擾，檢查室內外的燈光均關閉以減少對外在光線的影響，而且在進行時實驗以前有五分鐘時間讓受試者減少對外在刺激的影響；在進行實驗當時，磁振造影影像的數據是藉網路送到另一部工作站(Octane R10000, RAM=256MB, using IRIX.6.3)進行線上的影像重組及處理以評估實驗當時的影像品質及頭部位移假影，若有較大的頭部位移(三軸平移超過 1 毫米及三軸旋轉超過 0.5 度)時，會要求重複執行另一次實驗。

(二)功能性磁振造影之影像分析:

在進行磁振造影訊號的時間常規化後，針對腦內的區域執行空間的獨立成份分析(程式庫是 MATLAB，Mathworks Inc，Sherborn MA，USA)，由 100 個空間的獨立成份中尋找異於背景雜訊的成份，並以該成份之空間分布為活動區域(region of activation，ROA)，獲得 ROA 之平均時序訊號，並以此平均時序訊號作為標準函數，以傳統的相關分析在常規化人腦(normalized human brain)獲得該成份空間分布的坐座標位置，以了解其坐落的腦區為何。

(三)結果:

依其在常規化人腦獲得之各成份空間分布位置，於休息狀態下，腦部在體感覺/運動、視覺及特定的兩側的內側/外側前額葉及內側/外側頂葉出現活動(圖四)，其各個成份之時序訊號顯示其頻率分布在 0.01~0.03Hz。



圖四：某一位受試者，其腦部在休息狀態下之特別活動可坐落於體感覺/運動(A行)、視覺(B行)及特定的兩側的內側/外側前額葉及內側/外側頂葉(C行)，獨立成份分析顯示其個別的空間及時間分布如第一列及第二列[橫軸為檢查時間(400秒)，縱軸為功能性磁振造影的訊號變化]；而第三列為十位受試者的平均反應區域(統計篩選標準為相關係數 >0.4 ，且活動區域 >25 體素)，以穿透係數(penetration score, P.S.)表示。

陸、腦內雜音---腦部反應的噪音

對於功能性磁振造影的訊號，其中包含呼吸心跳的生理雜訊、位移假影、影像雜訊、硬體雜訊等等的噪音，若我們將所有與特定腦區工作時序不同的訊號均視為噪音，在像電腦網路的腦部神經系統中，類似平行處理的子系統間，不同時序的作業極有可能並存，而各個子系統的功能性磁振造影訊號也可相互干擾。在我們的語言實驗中(如伍、腦部反應的休息態)，顯示「休息律動」與「語言功能律動」並存的腦部活動，在移除與「語言功能律動」不相關的「休息律動」後，我們可以大幅度的提高原來功能性磁振造影偵測「語言功能」之敏感度，表示「休息律動」在統計學上的確是偵測「語言功能」的噪音，所以在傳統的假設驅動分析中，「休息律動」是會影響「語言功能」的偵測。而令人汗顏的是，如果不考慮腦部是平行處理的系統，如何能獲取腦部活動及腦部神經網路的真相。就像在音樂會中，不斷的有人在咳嗽、或是有樂器放炮，你大概可以想像你所聽到或所能辨識的調子是甚麼樣子。

研究內容及結果:

(一)受試者及國字默念之功能性磁振造影:

無神經疾病或其他系統疾病的五位正常受試者，在解釋檢查內容及台北榮民總醫院人體試驗的內容後，得到受試者的書面同意，於篩檢所有磁振造影禁忌後，受試者可進入磁振造影室，躺臥於磁振造影檢查床上，予以具反射鏡的眼鏡(以鏡片矯正其視力)及適當的頭部固定(以軟塑膠的真空墊支持頭部)，所有實驗是使用

Siemens Sonata 磁振造影儀，配有 bird-cage 之頭部電磁波線圈，及主動遮蔽的全身型梯度磁場系統，而標準的功能性磁振造影是以快速的平面迴訊波序 (echo-planar image, EPI) 為之，其影像參數[matrix = 64x64, slice thickness/gap = 5/1 mm, slice number = 20, flip angle = 90°, echo time (TE) = 40 msec, repetition time (TR) = 2 second, repetition number (NR) = 204, number of dummy scan = 5]是依實驗的時間及空間解析度而設計，經由反射鏡將投射至受試者之眼睛，當視覺刺激結束是由一個白色十字作為眼睛凝視目標，以減少眼動造成的影像雜訊，同時受試者接受耳塞以減少實驗時的噪音干擾；在進行實驗當時，受試者依投射之「兩字辭」(如火車、掃帚等等)進行默念，每二秒鐘會出現一個呈現一秒鐘的「兩字辭」視覺刺激(R 狀態)，每二十四秒會換為看白色十字的休息狀態(F 狀態)，全程為 FRFRFRFRFRFRFRFRF。

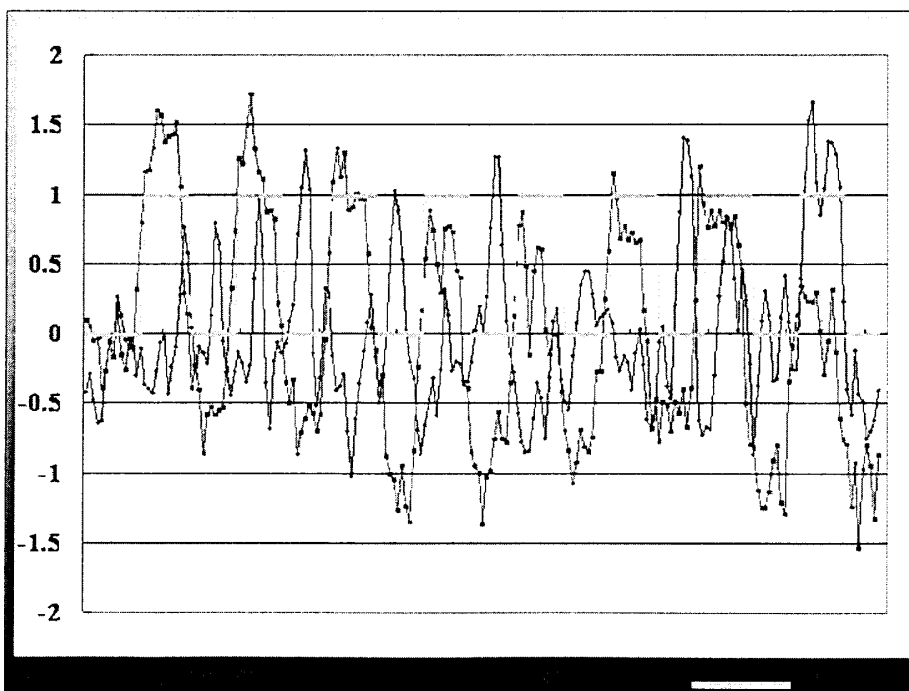
(二)功能性磁振造影之影像分析:

磁振造影影像的數據進行影像重組及處理以評估實驗當時的影像品質及頭部位移假影，若有較大的頭部位移(三軸平移超過 1 毫米及三軸旋轉超過 0.5 度)時，將排除其實驗結果。在進行磁振造影訊號的時間常規化後，針對腦內的區域執行空間的獨立成份分析(程式庫是 MATLAB, Mathworks Inc, Sherborn MA, USA)，由 100 個空間的獨立成份中尋找異於背景雜訊的成份，並以該成份之空間分布為活動區域(region of activation, ROA)，獲得 ROA 之平均時序訊號，並以此平均時序訊號作為標準函數，以傳統的相關分析在常規化人腦(normalized human brain)

獲得該成份空間分布的坐座標位置，以了解其坐落的腦區為何。可由各個成份之活動腦區，依以前的中文默唸功能性磁振造影結果，判斷其是否為默唸中文的功能區域。

(三)結果:

依其在常規化人腦獲得之各成份空間分布位置，在執行中文默唸時，腦部除在視覺、頂葉及左前額葉之視覺中文默唸功能區外，特定的兩側的內側/外側前額葉及內側/外側頂葉也出現持續的「休息律動」(圖五)，此「休息律動」之空間分布與(伍)之結果相同，但此「休息律動」之時序訊號與工作時序之相關性非常低，表示此「休息律動」並不受執行中文默唸之影響或控制，故而吾人可視此「休息律動」為執行中文默唸時的腦內雜音。



圖五：某一位受試者，在執行中文默唸時，由空間的獨立成份分析顯示其腦部同

時具有默唸中文的功能區域(紅色曲線，task-related)及所謂「休息律動」(藍色曲線，resting rhythms)之存在，相較於原實驗時序(黃色曲線，paradigm)，默唸中文的功能區明顯與實驗時序有相關性。而「休息律動」與實驗時序間無相關性，可視為與工作時的雜音。

柒、腦內獨奏---腦部反應的獨特性

在臨床的功能性磁振造影檢查，是針對特別的病患，依照其腦部疾病的位置，設計工作內容並以磁振造影方式檢測腦部在執行工作時的活動區域，以利在外科治療時可辨別敵我，並保存重要的腦部功能。但在某些病患，雖然在行為上病患可以執行工作，但功能性磁振造影上卻沒有反應，是否每個人都有其獨特的腦部反應，或是疾病本身會影響腦部反應，這是值得進一步探討，以利臨床的實際應用。而另一個令人驚訝的發現，是人腦功能性磁振造影的訊號中，有部分的訊號顯示「獨立性」、「獨特性」及「重現性」；「獨立性」表示會在其他腦區工作的時候，這種訊號仍然存在；「獨特性」表示每個人的訊號都有其特別的時間或空間上的分布，不會兩個人有相同的訊號模式，此可藉訊號分析方法確認；「重現性」表示對特定個人，此種訊號在不同時間以功能性磁振造影測量，均會存在。故吾人稱此種訊號可作為功能性磁振造影的「腦紋」。若聽到梁祝小提琴的不同版本，專家們能夠分辨俞麗拿、呂思清或寶君怡的小提琴獨奏，彷彿每個人的演奏都有「聲紋」可循；或許我們每一個人的腦，也是無時無刻都在「獨奏」。

總結：

在加州大學聖地牙哥分校的計量神經科學 Swartz 中心研習的一箇月中，學習並轉移其腦功能訊號分析方法，以期能增進本院在腦功能研究之引領功能。由於該中心是以腦電波為主要研究方法，故對功能性磁振造影的領域較為陌生但確興趣盎然，在相互切磋下，希望能夠欣賞到真正的「腦的交響樂」。

由上述的雙方合作初步結果，證實獨立成份分析的確可以應用於功能性磁振造影的數據分析及訊號處理，未來將測驗其使用於臨床功能性磁振造影的應用，希望能造福需要功能性磁振造影檢查的病患。

感謝:

這次短期進修是在行政院人事行政局、本院及教研部同仁之支援下才能完成，特別要感謝整合性腦功能研究小組、Swartz 中心鍾子平及段正仁博士及家人的協助才能成行。

唯正值整合性腦功能研究小組於八月進行超高磁場 3T 磁振系統之頭部梯度磁場系統安裝，並遭遇該系統的許多驗收問題，以致於撰寫本報告之延遲。